ITEM 264 : DIURETIQUES

Diurétique = ↗ l'élimination rénal de sodium et d'eau par inhibition de la réabsorption rénale de sodium
- **99%** du Na filtré est réabsorbé, dont **2/3** au niveau du **tube contourné proximal** et **25%** au niveau de l'**anse de Henlé**

Classification

- Action sur des pompes Na-K ATPase dépendante des membranes basolatérales : indispensable au transport du sodium
→ Chaque segment du néphron a un mécanisme d'entrée du sodium unique, la branche du TCP réabsorbe 65% du sodium, tandis que la branche de Henlé en réabsorbe que 25% , et 5 à 10% pour le TCD et tube collecteur

Diurétiques proximaux

Non utilisés dans le traitement des syndromes œdémateux ou de l'HTA
Inhibiteur de l'anhydrase carbonique : acétazolamide
Substances osmotiques : mannitol, glycérol

Diurétiques de l'anse

= Inhibe la réabsorption de Na dans la branche ascendante de l'anse de Henlé
FUROSEMIDE (Lasilix®), **BUMETANIDE** (Burinex®), **PIRETANIDE** (Eurelix®)
- Action rapide en 5 minutes par voie IV ou en 30 minutes par voie orale, demi-vie = 1h
- Effet natriurétique proportionnel à la dose
- Inhibe cotransport actif Na/K/2Cl
- Autre effet : **vasodilatation veineuse** (indépendante de l'effet rénale), surtout par voie IV, rapide ; augmente aussi excrétion Mg et Ca
→ 50% de biodisponibilité par voie orale : dose orale = 2 x dose IV

Mode d'action	= **Inhibition directe** de la réabsorption de Na, K et Cl par compétition avec le site Cl du co-**transporteur Na-K-2Cl** des cellules du **segment ascendant de l'anse de Henlé** - **Inhibe la réabsorption du Ca et Mg** par ↑ du gradient électrique transépithéliale
Effet	- Excrétion jusqu'à **20-25%** de la quantité de Na filtrée

Diurétique thiazidique

= **Sulfamidés, dérivés du benzothiazide** : inhibe la réabsorption de sodium dans la partie proximale du tube distal, au niveau du segment de dilution
- **HYDROCHLOROTHIAZIDE** (Esidrex®), **INDAPAMIDE** (Fludex®), **CHLORTALIDONE** (Hygroton®)
- Délai et durée d'action plus long que les diurétiques de l'anse

Mode d'action	= **Inhibition directe de la réabsorption de NaCl** par compétition avec le site Cl **du co- transporteur NaCl de la membrane apicale des cellules du tube distale** - Stimule indirectement la **réabsorption de calcium** par augmentation de la réabsorption tubulaire proximale (parallèle au sodium)
Effet	- Effet plus faible : excrétion jusqu'à **5 à 10%** du sodium filtré

Diurétique du tube collecteur cortical

= **Epargneurs de potassium** : s'oppose à l'échange Na/K au niveau du tube collecteur cortical
- Indépendant de l'aldostérone : **AMILORIDE** (Modamide®), triamtérène
- **Antialdostérone : SPIRONOLACTONE** (Aldactone®), **EPLERENONE** (Inspra®)

Mode d'action	= Action au niveau du **canal épithélial sodique ENaC** de la membrane basale des **cellules corticales du tube collecteur**, permettant le passage de Na selon un gradient favorable - Favorisé par l'aldostérone : augmente le nombre de canaux sodés et pompes Na-K- ATPase dépendante → majore le gradient de Na - **Amiloride** : inhibe directement les canaux sodés - **Antialdostérone** : compétition avec le récepteur intra-cytosolique de l'aldostérone
Effet	- Effet faible : excrétion de **1 à 3%** du sodium filtré - Surtout utilisé en association avec un autre diurétique pour prévenir la fuite de K+

Conséquences

= **Natriurèse importante** (dans les 6h suivant l'administration pour le furosémide), puis **ralentie** dans les 18h suivantes par l'hypovolémie et la stimulation des mécanismes de rétention hydrosodée
- Effet immédiat : **réduction du volume plasmatique**, entraînant une **baisse du débit cardiaque** non entièrement compensée par l'élévation des résistances périphériques → **effet antihypertenseur**
- Effet chronique (plus discuté) : **maintien d'une diminution de la volémie**, compensée par les mécanismes anti-natriurétiques (activation du SRA et du système sympathique)
→ La prise de diurétique permet l'instauration d'un nouvel équilibre de la balance sodée

Induction d'une balance sodée négative	- **Apports sodés faibles** → A ne pas remplacer par du sel de régime (KCl) : risque d'hyperkaliémie - **Diurétique de longue durée d'action**, pris à dose constante - Dose de diurétique suffisante pour induire une diurèse responsable d'une **hypovolémie**
Mécanisme de résistance	- Surtout après prise chronique de diurétiques de l'anse : **hypertrophie des cellules tubulaires distales** avec ↗ de l'activité Na-K-ATPase en aval de l'anse

<table>
<tr><td rowspan="3">Indication</td><td>Insuffisance cardiaque</td><td>- Diurétique de l'anse ± diurétique thiazidique en cas de rétention hydrosodée
- Renforcé par l'ajout d'antialdostérone (épargne potassique, action anti-fibrosante) → amélioration de la survie dans l'insuffisance cardiaque évoluée</td></tr>
<tr><td>HTA</td><td>- Diurétiques thiazidiques : en 1ère intention, surtout chez les sujets noirs et les personnes âgées
- Associé préférentiellement à un bloqueur du SRA (IEC/ARA2)
Cas particuliers :
- Hyperaldostéronisme primaire : traité par spironolactone
- IRC : diurétiques thiazidiques peu efficaces diurétiques de l'anse</td></tr>
<tr><td>Autres indications</td><td>- Rétention sodée (décompensation œdémato-ascitique du cirrhotique, syndrome néphrotique) : diurétiques de l'anse préférentiellement ± spironolactone ou amiloride
- Hypercalcémie : indication possible de furosémide (rare), sous réhydratation parfaite et surveillance clinique et biologique rapprochée
- Lithiase urinaire récidivante avec hypercalciurie idiopathique : diurétique thiazidique (hypocalciuriant)
- Glaucome chronique : acétazolamide</td></tr>
<tr><td>Début</td><td colspan="2">- Choix du traitement selon : la pathologie traitée, la fonction rénale, la kaliémie, les comorbidités
- Bilan préthérapeutique : créatininémie, urémie, kaliémie, calcémie, glycémie à jeun
- Début à posologie minimale efficace
- Contrôle de l'efficacité thérapeutique et du bilan biologique à 15 jours, puis tous les 6 à 12 mois
- Interrompre les diurétiques si possible 24 à 48h avant une injection de produit de contraste iodé</td></tr>
<tr><td rowspan="7">Effets secondaires</td><td>Déplétion volémique</td><td>= Tous les diurétiques
- Favorisée par une diarrhée, un syndrome infectieux, une forte chaleur…
- Risque d'insuffisance rénale fonctionnelle, surtout en cas de prise associée d'IEC/ARA2</td></tr>
<tr><td>Hypokaliémie</td><td>= Surtout avec les diurétiques proximaux et diurétiques de l'anse, à moindre degré avec les diurétiques thiazidiques (↘ discrète de la kaliémie)
- Surtout en cas :
. D'apports sodés élevés (↗ échange Na-K)
. D'hyperaldostéronisme primaire ou secondaire
Suivi :
- Dosage de la kaliémie : avant tout traitement, puis régulièrement
- Si kaliémie ≤ 3,6 :
. Compensation alimentaire : aliments riches en K
. Adjonction d'un diurétique épargnant le potassium</td></tr>
<tr><td>Hyponatrémie</td><td>= Surtout avec les diurétiques thiazidiques
- Surtout chez le sujet âgé ayant une prise de boisson trop abondante, un régime désodé et/ou une autre cause d'hyponatrémie (insuffisance cardiaque, cirrhose, hypothyroïdie)
- Favorisée par une déshydratation extracellulaire</td></tr>
<tr><td>Hyperkaliémie</td><td>= Diurétiques épargneurs de potassium
- Surtout si : insuffisance rénale, néphropathie diabétique, IEC/ARA2, prise d'AINS ou supplémentation potassique
- Triple association IEC-ARA2-anti-aldostérone : formellement contre indiquée</td></tr>
<tr><td>Autres</td><td>- Hypomagnésémie : diurétique de l'anse surtout, possible sous diurétique thiazidique
- Alcalose métabolique : diurétique de l'anse et diurétique thiazidique
- Acidose métabolique : diurétiques proximaux et diurétiques épargneurs de K+</td></tr>
<tr><td>Métabolique</td><td>- Hypertriglycéridémie et hypercholestérolémie : généralement modérée et transitoire
- Hyperuricémie : possible avec tous les diurétiques (sauf spironolactone), rarement symptomatique, n'est pas un facteur de risque cardio-vasculaire.
- Hyperglycémie : diurétique de l'anse et thiazidique, dose-dépendant</td></tr>
<tr><td>Autres</td><td>- Thiazidique et acétazolamide : allergie aux sulfamides
- Spironolactone : gynécomastie (largement moindre depuis l'éplérénone), impuissance chez l'homme, troubles menstruels chez la femme
- Baisse de clairance du lithium : surveillance rapprochée
- Diurétique de l'anse : ototoxicité à forte dose chez l'insuffisant rénal (rare)</td></tr>
<tr><td>IRC</td><td colspan="2">- Diurétiques thiazidiques : perdent leur efficacité en cas d'insuffisance rénale < 30 ml/min
- Diurétiques distaux : risque d'hyperkaliémie grave contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale sévère
→ Seuls les diurétiques de l'anse conservent leur efficacité : indiqués en cas de clairance < 30 ml/min, possiblement à forte posologie</td></tr>
</table>

Diurétique	Site d'action	Mode d'action	FE du Na	EI	Indication
Acétazolamide	**Tubule proximal**	Inhibiteur de l'anhydrase carbonique	Faible	Hypokaliémie Acidose métabolique	Glaucome Alcalose métabolique de reventilation
Diurétique de l'anse	**Anse large ascendante**	Inhibiteur direct du co-transporteur Na- K-2Cl	20-25%	**Hypokaliémie** **Hyperuricémie** **Hypomagnésémie** **Déshydratation** **Hyponatrémie** **Hyperglycémie** **Hypotension orthostatique** Ototoxicité Torsade de pointe (hypoK)	**Syndrome œdémateux** **OAP** **Insuffisance cardiaque** **HTA** si insuffisance rénale
Diurétique thiazidique	**Tube distal**	Inhibiteur direct du co-transporteur Na- Cl	5-10%	**Hypokaliémie** **Hyperuricémie** **Hyperglycémie** Déshydratation Hyponatrémie Hypotension orthostatique Torsade de pointe Alcalose	**HTA** (sans insuffisance rénale) **Syndrome œdémateux** (potentialise les effets du diurétique de l'anse)
Diurétique épargneur de potassium	**Tube collecteur cortical**	Blocage du canal épithélial sodique Effet anti-aldostérone	1-3%	**Hyperkaliémie** **Acidose métabolique** **Gynécomastie** (spironolactone) Insuffisance rénale Déshydratation Hyponatrémie Acidose Impuissance et tb menstruels (spironolactone)	**HTA** **Hyperaldostéronisme primaire** **IC avec FE basse** **Eplérénone : post IDM avec FEVG < 40%**

Diurétique	Na	K	Ca	Mg	pH
Diurétique de l'anse	↘	↘	↘	↘	↗
Diurétique thiazidique	↘	↘	↗	↘	↗
Diurétique épargneur de potassium	↘	↗	O	O	↘
Acétazolamide	↘	↘	O	O	↘